

## 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.12.23.	접수번호	20150217382
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	갈더마코리아(주)		
제품명	수란트라크림1%(이버멕틴)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	이버멕틴		
제조/수입 품목	수입품목		
제형/함량	이 약 1그램 중 이버멕틴 10밀리그램		
신청 사항	효능효과	성인의 주사(rosacea)로 인한 염증성 병변(papulopustular)의 국소 치료	
	용법용량	1일 1회 완두콩 크기만한 양을 이마, 턱, 코, 양쪽 뺨에 도포한다. 눈과 눈꺼풀, 입술, 입과 코 안쪽 점막을 피하여 얼굴 전체에 부드럽고 얇게 펴바른다. 경구, 눈, 질의 점막에 사용하지 않는다.	
최종 허가 사항	허가일자	2016.08.31.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 캐나다(2015년 4월 22일), 프랑스(2015년 7월 21일), 독일(2015년 4월 29일), 이탈리아(2015년 7월 14일), 영국(2015년 4월 17일), 미국(2014년 12월 19일)</li> <li>○ 독일(Rote riste), 프랑스(Vidal), 영국(ABPI), 미국(PDR)의약품집 수제 품목</li> <li>○ 영국, 프랑스 CPP 제출, 유럽 TOC 제출</li> </ul>		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 이윤숙, 최영주

심사부서	중양약품과	심사담당자	(안유) 김미지, 김소희, 한의식 (기시) 하성진, 윤경은, 한의식
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 최미섭, 우선욱, 김명호

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

# 1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

## 1.2 최종 허가사항

### ○ 효능·효과

성인의 주사(rosacea)로 인한 염증성 병변(papulopustular)의 국소 치료

### ○ 용법·용량

1일 1회 완두콩 크기만한 양을 이마, 턱, 코, 양쪽 뺨에 도포한다. 눈과 눈꺼풀, 입술, 입과 코 안쪽 점막을 피하여 얼굴 전체에 부드럽고 얇게 펴바른다. 이 약 사용 후 손을 씻어야 한다. 3개월 동안 사용 후 개선되지 않는 경우 이 약의 사용을 중단한다.  
경구 투여하거나, 눈 또는 질의 점막에 사용하지 않는다.

### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

#### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 프로필렌글리콜에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자(이 약은 프로필렌글리콜을 함유하고 있다.)
- 2) 간장애 환자(연구된 바 없음)
- 3) 신장애 환자(연구된 바 없음)

#### 3. 이상반응

- 1) 임상시험에서 자주 보고된 이상반응은 피부 화끈감, 피부 자극, 가려움증, 피부 건조로 투여 환자의 1% 혹은 미만의 환자에서 발생하였다. 일반적으로 경도에서 중등도였으며 일반적으로 투약을 중단할 경우 감소하였다.
- 2) 이 약의 투여로 발생할 수 있는 이상반응은 다음과 같다.

기관계	빈도	이상반응
피부 및 부속기계	자주 (≥1/100에서 <1/10)	피부 화끈감
	때때로 (≥1/1,000에서 <1/100)	피부 자극, 가려움증, 피부 건조

#### 4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 파라옥시벤조산메틸과 파라옥시벤조산프로필을 포함하고 있어 피부, 눈, 점막에 경미한 자극이 될 수 있다.

#### 5. 상호작용

- 1) 이 약을 다른 국소 혹은 전신적인 주사 치료제와 병용하는 것에 대한 연구 경험은 없다.
- 2) In vitro에서 이 약의 주성분은 CYP3A4에 의해 주로 대사되므로 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여 시 혈장 노출량이 유의하게 증가할 수 있으므로 주의하는 것이 좋다.

#### 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약의 임부에 대한 연구는 없거나 제한적이다. 랫트와 토끼의 경구 생식독성시험에서 이버멕틴은 최기형성을 보였다. 그러나 용법용량에 따른 국소 도포 시 전신 노출량이 매우 적으므로 사람의 태아에 미치는 영향은 안전성 측면에서 매우 낮다. 그러나 이 약은 임신기간 동안 사용을 피하는 것이 바람직하다.
- 2) 경구 투여 시 낮은 농도의 이버멕틴이 모유로 이행되었다. 국소 도포 시 모유 이행 여부는 연구되지 않았다. 동물의 약동학/독성 자료에서 이버멕틴이 모유로 이행되는 것이 관찰되었다. 수유 받는 신생아나 영아에 대한 위험성을 제외할 수는 없으므로 수유를 중단하거나 유의성이 위험성을 상회할 경우에만 이 약을 사용한다.

#### 7. 고령자에 대한 투여

전반적으로 다른 성인환자와 고령자 사이에 관찰된 이 약의 안전성 및 유효성의 차이는 없다.

#### 8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

#### 9. 과량투여시의 처치

- 1) 피부에 대한 과량사용  
피부투여경로의 과량사용에 대한 자료는 없다.
- 2) 경구투여, 흡입, 주사 혹은 피부노출 등에 의한 사람에 대한 이상반응으로 주로 발적, 부종, 두통, 졸음, 무력, 오심, 구토, 설사 등이 보고되었다. 그 외의 이상반응으로 발작, 운동실조, 호흡곤란, 복통, 감각이상, 두드러기, 접촉성 피부염이 보고되었다. 과량투여시 임상적으로 확인한 저혈압이 발생하였을 경우 비경구적 체액 및 전해질 보충, 호흡 보조(필요시 산소, 기계호흡)혈압증진제 등의 보조요법을 행한다. 투여된 약의 흡수를 방지할 필요가 있을 때에는 가능한 한 빨리 구토유도 혹은 위세척을 행하고 준하제와 다른 일반적인 해독처치법을 행한다.

## 10. 적용상 주의

운전이나 기계조작에 대한 영향이 관찰된 바 없다.

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당없음

## 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 재심사(4년)

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제2호 나목에 의한 재심사 대상의약품임
  - 재심사기간 : 2016.08.31 ~ 2020.08.30 (4년)
  - 재심사신청기간 : 2020.08.31 ~ 2020.12.01 (3개월)
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2015-79호(2015.10.30.))을 준수할 것
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

## 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

## 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

## 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

# <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항

[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군, 4. 새로운 투여경로

제출자료	자료번호																												비고						
	구분	2																3				4					5			6		7	8		
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바			가	나			다	가
1	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가	나			
2.제출범위	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	△	△	△	○	△	△	○	x	○	○	
4.제출범위	○	x	x	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	x	x	x	x	△	x	x	○	x	○	○	x	○	○	주7
제출여부	○	○	○	x	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	x	○	○	

면제여부 : 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조 제2항에 따라 독성자료 및 약리자료 면제  
 (개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수제된 품목의 경우 제5조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있다.)

### ○ 제출자료 목록

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료</li> <li>2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료             <ul style="list-style-type: none"> <li>가. 원료의약품에 관한 자료                 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 구조결정에 관한 자료</li> <li>2) 물리화학적 성질에 관한 자료</li> <li>4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료</li> <li>5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료</li> <li>6) 시험성적에 관한 자료</li> <li>7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료</li> </ul> </li> <li>나. 완제의약품에 관한 자료                 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료</li> <li>2) 제조방법에 관한 자료</li> <li>3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료</li> <li>4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료</li> <li>5) 시험성적에 관한 자료</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>3. 안정성에 관한 자료             <ul style="list-style-type: none"> <li>나. 완제의약품에 관한 자료                 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 장기보존시험 또는 가속시험자료</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>5. 약리작용에 관한 자료             <ul style="list-style-type: none"> <li>가. 효력시험자료</li> <li>나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료</li> <li>다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료</li> </ul> </li> <li>6. 임상시험성적에 관한 자료             <ul style="list-style-type: none"> <li>가. 임상시험자료집</li> </ul> </li> <li>7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료</li> <li>8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료</li> </ul> |
|---|--|

## [심사자 종합의견]

- 의약품의 품목허가신고심사 규정

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군, 5. 새로운 용법용량

- 기전: 항염증 및 항원충작용을 통해 주사로 인한 염증성 병변 국소 치료
- 약리: 항염증 작용, 농포성구진성 주사 환자에서 비정상적으로 높게 관찰되는 Demodex folliculorum (Demodex 진드기)에 대한 작용
- 임상: 수란트라크림을 12주간 1일 1회 투여 시 성공률(IGA : Investigator Global Assessment가 “깨끗” 혹은 “거의 깨끗”인 경우)은 유의하게 매우 높았고 염증성 병변수의 절대변화도 유의하게 효과적이었음.
- 외국의약품집 수제품목이라 독성, 약리자료 면제(의약품의 품목허가신고심사규정 제28조 제2항)
  - 외국허가현황: 캐나다(2015년 4월 22일), 프랑스(2015년 7월 21일), 독일(2015년 4월 29일), 이탈리아(2015년 7월 14일), 영국(2015년 4월 17일), 미국(2014년 12월 19일)
  - 독일(Rote liste), 프랑스(Vidal), 영국(ABPI) 의약품집, 미국(PDR)의약품집 수제품목

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 수란트라크림1%(이버멕틴)
- 분류번호 : 기타의 외피용약 (269)
- 약리작용 기전 : 항염증 작용, 농포성구진성 주사 환자에서 비정상적으로 높게 관찰되는 Demodex folliculorum (Demodex 진드기)에 대한 작용

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 이버멕틴은 1970년대에 발견되었고 동물의약품으로 개발되어 넓은 범위의 체내·외 기생충의 박멸에 사용되었다. 경구 이버멕틴(제품명 Stromectol, Mectizan으로 판매, 국내에서는 신풍제약에서 이버트정이 수출용의약품으로 허가됨)이 인체용 간충증(strongyloidiasis)과 사상충증(onchocerciasis)의 치료 및 화학적 예방(Chemoprophylaxis)을 위해 1996년 미국과 1999년 프랑스에서 승인되었다.
- 사람과 동물에서 이버멕틴의 모낭충증(demodicidosis)에 대한 효과와 항염증 작용이 제안되었고 주사(rosacea)의 염증성 병변에도 효과가 있었다. 이에 갈더마는 이버멕틴 1%(w/w)을 함유하는 국소 제형을 개발하였고 해당 적응증에 대한 유효성과 안전성을 평가하였다.

## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 이버멕틴

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

- 이버멕틴 : EP 규격

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

#### 2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

■성상    ■ 확인시험    시성치 ( ■ pH   □ 비중   □ 기타 ) 순도시험 ( ■ 유연물질   □ 기타 )   □ 건조감량/수분 □ 특수시험   □ 기타시험   ■ 함량시험   □ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>
제제시험 □ 봉해/용출시험   ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험   □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험   □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험   ■ 미생물한도시험   □ 불용성미립자시험   □ 불용성이물시험



알코올수시험  엔도톡신/발열성물질시험  점착력시험  형상시험  기타시험(보존제시험)  
 \*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

- \* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
- \* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.1. 원료의약품의 안정성

#### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Neopac laminate tube	적합
중간조건시험	30℃/75% RH		적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

#### 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 15, 30, 45, 60g 포장의 24개월의 장기보관시험 결과가 적합하고, 2g 포장에 대해서는 장기 12, 가속 6개월 자료에서 24개월간의 사용기간 동안 적합한 것으로 검토되어 신청사용기간에 적합함.

### 4. 독성에 관한 자료

#### 5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조 제2항에 따라 독성자료 및 약리자료 면제  
 (개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수제된 품목의 경우 제5조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있다.)

### 6. 임상시험성적에 관한 자료

#### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 자료제출증명서(TOC) 제출: EU TOC 제출

#### 6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

임상은 건강한 피험자와 농포성 구진성 주사 환자를 대상으로 실시하였다. 임상 시험은 biopharmaceutics, 임상 약리, 안전성, 유효성의 전반적인 평가를 포함하였다.

건강한 피험자를 대상으로 한 임상 시험에는 국소 내약성, QT/QTc(TQT), 약동학 시험이 있다. 농포성 구진성 주사 환자는 proof-of-concept 시험과 최대 용량 투여 시 PK 시험, 용량 반응 탐색 시험, 반복 투여 대조 유효성 안전성 시험이 포함되어 있다.

## 6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
[RD.06.SRE.18170]				
3상	18세 이상 남녀 중등증~중증 주사(Facial rosacea)환자	<b>시험약</b> part A(12주): 수란트라1%(시험약) 기제겔(위약대조) part B(40주): 수란트라1%(시험약) 아젤라인산15%(대조약) <b>용법용량</b> 1일 1회 얼굴에 도포 partA 12주+ partB 40주 장기안전성 확인	*1차 평가 변수: 12주째 IGA 토대로 한 성공률	<b>유효성 결과</b> - 수란트라1%는 기제에 비해 1차 평가변수에 대해 매우 우수하였다(p<0.001). 관찰된 케이스 데이터를 사용하여 <b>12주째 IGA 토대로 한 성공률(IGA 0은 깨끗, IGA 1은 거의 깨끗)은 38.4%였고</b> 대조는 11.6%였다. <b>안전성 결과</b> - 두 군간에 보고된 이상반응 비율(시험군 69.5% vs 기제 및 대조군 70.3%) 및 약물이상반응(시험군 6.0% vs 기제 및 대조군 12.1%) 비율이 더 낮았다.
[RD.06.SRE.18171]				
3상	18세 이상 남녀 중등증~중증 주사(Facial rosacea)환자	<b>시험약</b> part A(12주): 수란트라1%(시험약) 기제겔(위약대조) part B(40주): 수란트라1%(시험약) 아젤라인산15%(대조약) <b>용법용량</b> 1일 1회 얼굴에 도포 partA 12주+ partB 40주 장기안전성 확인	*1차 평가 변수: 12주째 IGA 토대로 한 성공률	<b>유효성 결과</b> - 수란트라1%는 기제에 비해 1차 평가변수에 대해 매우 우수하였다(p<0.001). 관찰된 케이스 데이터를 사용하여 <b>12주째 IGA 토대로 한 성공률(IGA 0은 깨끗, IGA 1은 거의 깨끗)은 40.1%였고</b> 대조는 18.8%였다. <b>안전성 결과</b> - 두 군간에 보고된 이상반응 비율(시험군 68.0% vs 기제 및 대조군 66.7%) 및 약물이상반응(시험군 4.6% vs 기제 및 대조군 11.3%) 비율이 더 낮았다.

\* 12주째 IGA 토대로 한 성공률: IGA 0과 1의 비율(IGA 0은 깨끗, IGA 1은 거의 깨끗).

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 18세 이상의 중등증~중증 주사(facial rosacea) 환자를 대상으로 수란트라0.1% 겔과 기제겔(위약)을 비교한 결과 12주째 IGA 토대로 한 성공률이 위약에 비해 높음이 임상시험을 통해 확인되어 시험약의 효과를 입증함.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험약 투여군에서 흔하게 나타난 이상반응으로 피부 화끈감, 피부 자극, 가려움, 피부 건조 등이 보고되었음.